

İç hastalıkları kliniğinde hiponatremi prevalansı, etyolojisi, semptomları ve yatış süreleri

Hyponatremia prevalence, etiology, symptoms and length of hospitalization in internal medicine clinic

Merve Zeytinli Akşit¹, Bahar Engin², Banu İşbilen Başok¹, Harun Akar²

¹SBÜ Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, İzmir, Türkiye

²SBÜ Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada iç hastalıkları kliniğinde yatan hastalarda hiponatreminin prevalansı, etyolojisi, semptomları ve hastanede yatış süreleri araştırıldı.

Hastalar ve yöntemler: Çalışmamızda, 01.01.2016 - 01.05.2017 tarihleri arasında hastanemizin iç hastalıkları kliniğinde yatan hiponatremi tanılı (serum sodyum <135 mEq/L) 87 hastanın (28 erkek, 59 kadın; ort. yaş 73.5±11.7 yıl; dağılım 33-91 yıl) verileri retrospektif olarak incelendi. Hastalar yaş, cinsiyet, semptomlar ve hastanede yatış sürelerine göre değerlendirildi.

Bulgular: Başvuru sırasındaki ortalama serum sodyum düzeyleri 118.5±5.6 mEq/L bulundu. Ortalama hastanede yatış süresi 6.8±4.5 gündü. Hiponatremi olgularının %27.5'inden ilaçlar sorumlu olup tiazid ve benzeri diüretikler (%91.6) listenin başında yer alıyordu. En sık görülen semptomlar arasında bulantı-kusma (%29.8), halsizlik (%28.7), dispne (%13.7) ve bilinç bulanıklığı (%4.5) yer alıyordu.

Sonuç: Çalışmamızda hiponatreminin büyük çoğunluğunun ilaca bağlı geliştiği görülmektedir. Hiponatremiye yol açabilecek ilaç kullanımı durumunda serum sodyumunun dikkatle izlenmesi ve mümkün olan en düşük dozajın kullanılması ile ilaca bağlı hiponatremi riski azaltılabilir.

Anahtar sözcükler: Hastanede yatış süresi; hiponatremi; sodyum; tiazid diüretikleri.

ABSTRACT

Objectives: This study aims to investigate the prevalence, underlying etiology, symptoms and length of hospitalization of hyponatremia in inpatients of internal medicine clinic.

Patients and methods: In our study, the data of 87 hyponatremic patients (serum sodium <130 mEq/L) (28 males, 59 females; mean age 73.5±11.7 years; range 33-91 years) in our hospital's internal medicine clinic between 01.01.2016 and 01.05.2017 were retrospectively reviewed. Patients were evaluated according to age, gender, symptoms, and length of hospitalization.

Results: The mean serum sodium level on admission was 118.5±5.6 mEq/L. The average duration of stay was 6.8±4.5 days. Medicines accounted for 27.5% cases of hyponatraemia, thiazide-like diuretics (91.6%) were top of the list. The most common symptoms were nausea-vomiting (29.8%), weakness (28.7%), dyspnea (13.7%), and confusion (4.5%).

Conclusion: In our study, it is seen that the vast majority of hyponatremia develops because of drugs. In case of drug use that may lead to hyponatremia, the risk of drug-induced hyponatremia can be reduced with careful monitoring of serum sodium levels and use of the lowest possible dosage.

Keywords: Duration of hospitalization; hyponatremia; sodium; thiazide diuretics.

Serum sodyum konsantrasyonunun 135 mEq/L'nin altında bulunması hiponatremi olarak değerlendirilir. Hiponatremi hastanede yatan hastalarda en sık görülen elektrolit bozukluğudur ve insidansı %10-30 arasında değişir.^[1-3]

Hiponatremi asemptomatik olabilir veya şiddetine bağlı olarak mide bulantısı, kusma, halsizlik, letarji, konfüzyon, baş ağrısı, bilinç kaybı, nöbet ve koma gibi çok çeşitli klinik belirtilere neden olabilir.^[4] Geniş bir klinik semptom

Geliş tarihi: 28 Eylül 2017 **Kabul tarihi:** 05 Ekim 2017

İletişim adresi: Dr. Merve Zeytinli Akşit. SBÜ Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, 35120 Yenisehir, Konak, İzmir, Türkiye.

Tel: 0544 - 514 25 40 e-posta: mervezeyt@gmail.com

yelpazesine sahip olan hiponatremide morbidite ve mortalite, serum sodyumunun düzeltilme hızı ile yakından ilişkilidir.^[5] Serum sodyum düzeyi 135 mEq/L'nin altında ise bu seviyeden her 1 mEq/L düşüş mortaliteyi %23 oranında artırır.^[6]

Laboratuvar incelemesinde idrar sodyum yoğunluğunun değerlendirilmesi sodyum kaybının böbrek veya böbrek dışı kaynaklı olup olmadığının belirlenmesinde önemlidir. İdrar sodyum düzeyinin <20 mmol/L olduğu durumda diyare, kusma, üçüncü boşluğa kayıp gibi nedenler; >20 mmol/L olması durumunda diüretik tedavi, interstisyel nefrit, mineralokortikoid eksikliği, serebral tuz kaybı gibi nedenler düşünülmelidir.^[7]

Patofizyolojik olarak hücre dışı sıvının durumuna göre; hipovolemik, normovolemik (övolemik) ve hipervolemik hiponatremi şeklinde sınıflandırılmaktadır. Hipovolemik hiponatreminin en sık nedeni, diüretik tedavisi ve serebral tuz kaybıdır. Hipovolemik hiponatremi nedenleri arasında gastrointestinal kayıplar (kusma, diyare), diüretikler, primer adrenal yetmezlik, serebral tuz kaybı, tuz kaybettiren nefropatiler ve üçüncü boşluğa kayıplar (pankreatit, sepsis, bağırsak obstrüksiyonu) yer alır.^[8] Özellikle tiazid içeren kombine diüretikler (amilorid/hidroklorotiyazid) ciddi hiponatremiye neden olur.^[9,10] Tiazid diüretiklerin düşük dozlarda kullanımlarında bile özellikle yaşlı ve kadınlarda ciddi fatal seyreden hiponatremi gelişebilmektedir.^[11,12] Normovolemik hiponatremi nedenleri arasında uygunsuz ADH sendromu, hipotiroidi, primer polidipsi, sekonder adrenal yetmezlik bulunur. Hipervolemik hiponatreminin en sık nedenleri ise kalp yetmezliği, siroz, böbrek yetmezliği ve nefrotik sendromdur.^[8]

Bu çalışmanın amacı, iç hastalıkları kliniğine yatışı yapılan hastalarda hiponatremi prevalansı, etyolojisi, semptomları ve hastanede yatış sürelerini araştırmaktır.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Hastanemiz iç hastalıkları kliniğinde 01.01.2016-01.05.2017 tarihleri arasında hiponatremi tanısıyla yatarak izlemi yapılan 87 hastanın (28 erkek, 59 kadın; ort. yaş 73.5±11.7 yıl; dağılım 33-91 yıl) serum sodyum, idrar sodyum, potasyum, klor, glukoz, üre, kreatinin, tiroid stimulan hormon (TSH), adrenokortikotropin hormon (ACTH), kortizol, beyin natriüretik peptit (BNP) değerleri, klinik

semptomları, tedavileri ve yatış süreleri retrospektif olarak incelendi. Sodyum, potasyum ve klor düzeyleri iyon selektif elektrot kullanılarak indirekt potansiyometri yöntemi, glukoz heksokinaz, üre kinetik UV ve kreatinin Jaffe yöntemi ile AU 5800 otoanalizöründe (Beckman Coulter Inc., CA, USA) analiz edildi. Tiroid stimulan hormon ve kortizol DXI 800 (Beckman Coulter Inc., CA, USA), BNP Advia Centaur XPT (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Germany), ACTH ise Immulite 2000 XPI (Siemens, Los Angeles, CA, USA) analizöründe kemilüminesan yöntem ile analiz edildi. İyon selektif elektrot ile ölçülen 130 ve 135 mEq/L arasındaki serum sodyum konsantrasyonu hafif hiponatremi, 125 ve 129 mEq/L arası orta hiponatremi, <125 mEq/L konsantrasyonlar ise ciddi hiponatremi olarak sınıflandırıldı.^[13] Hastaların volüm durumları öykü, fizik muayene bulguları ve laboratuvar sonuçlarıyla klinik olarak değerlendirildi^[14] ve hipovolemik, övolemik ve hipervolemik olarak gruplandırıldı. Glomerüler filtrasyon hızları (eGFR) MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) formülü kullanılarak hesaplandı.

İstatistiksel analiz

Verilerin analizi için IBM SPSS 20.0 versiyon (IBM Corp., Armonk, NY, USA) yazılım kullanıldı. Gruplar arası ortalamaların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi, ilişkinin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon testi uygulandı. P<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Başvuru anındaki ortalama serum sodyum düzeyleri 118.5±5.6 mEq/L bulundu (Tablo 1). Hiponatremi hastalarının %2.3'ü hafif, %13.7'si orta, %84'ü ciddi hiponatremi olarak gruplandırıldı. Volüm durumlarına göre değerlendirildiğinde hastaların %52'si övolemik, %22'si hipovolemik ve %26'sı hipervolemik idi. Serum sodyum dağılımına göre volüm değerlendirmesi Tablo 2'de verilmiştir. İdrar sodyum düzeyi bakılmış olan 16 hastanın %87.5'inde >20 mmol/L bulundu. Ortalama hastanede yatış süresi 6.8±4.5 gün (hafif hiponatremi: 3 gün, orta hiponatremi: 6 gün, ciddi hiponatremi: 7 gün) olup, hiponatremi gruplarının yatış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.471) (Tablo 1). Hiponatremi olgularının %27.5'inden ilaçlar sorumlu olup tiazid ve benzeri diüretikler

Tablo 1. Hasta özellikleri (n=87)

	Hasta sayısı	Ort.±SS	Min-Maks	p**
Yaş (yıl)	87	73±11	33-91	0.278
Cinsiyet				0.268
Erkek	59			
Kadın	28			
Başvuru sodyum değeri (mEq/L)	87	118±5	106-131	<0.001
Çıkış sodyum değeri (mEq/L)	87	132±4	128-154	0.485
İdrar sodyum değeri (mmol/L)	16	55±30	16-106	*
Potasyum (mEq/L)	86	4.0±0.8	2.14-6.22	0.405
Klor (mEq/L)	86	85±7	62-103	0.015
Glukoz (mg/dL)	87	135±55	75-404	0.197
Üre (mg/dL)	87	57±48	11-295	0.257
Kreatinin (mg/dL)	87	1.2±0.6	0.5-4.0	0.749
Glomerüler filtrasyon hızları (mL/min/1.73 m ²)	87	61±3	15-148	0.551
Tiroid stimulan hormon (µIU/mL)	71	1.4±2.0	0.01-15.70	0.883
Kortizol (µg/dL)	43	14.2±5.6	1-26	0.847
Adrenokortikotropin hormon (pg/mL)	24	26.3±25.8	1-125	0.030
Beyin natriüretik peptid (pg/mL)	24	235.4±271.5	7.05-1077.95	*
Yatış süresi (gün)	87	6.8±4.5	1-21	0.471

Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma; Min: Minimum; Maks: Maksimum; *Eksik veri nedeniyle değerlendirilemedi; **Kruskal Wallis testi ile hafif, orta ve ciddi hiponatremi gruplarının ortalamaları arasındaki farklılığın anlamlılığı.

(%91.6) listenin başında yer alıyordu. Hastaların %20.6'sında (n=18) konjestif kalp yetmezliği, %3.4'ünde (n=3) primer polidipsi, %3.4'ünde (n=3) adrenal yetmezlik, %1.1'inde (n=1) hipotiroidi, %1.1'inde (n=1) uygunsuz antidiüretik hormon sendromu vardı. En sık görülen semptomlar arasında bulantı-kusma (%29.8), halsizlik (%28.7), dispne (%13.7), bilinç bulanıklığı (%4.5) yer alıyordu. Hiponatremi gruplarının TSH düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.883) ve TSH ile serum sodyum değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi (r=-0.030, p=0.804). Tedavide serum sodyum düzeyi ortalaması 115±4 mEq/L (106-124) olan 53 hastada %3'lük hipertonic salin, 122±4 mEq/L (111-131) ortalama serum sodyum düzeyine sahip 34 hastada ise %0.9'luk izotonik salin kullanıldı. Serum sodyum düzeyi 113±8 mEq/L (106-125) olan altı hastanın tedavisine tolvaptan dahil edildi.

TARTIŞMA

Hiponatremi, klinik pratikte en sık görülen elektrolit bozukluğu olup, poliklinik hastalarında %7-11, servis hastalarında ise %30'a kadar çıkabilen oranlarda görülebilmektedir.^[15,16] Asadollahi ve ark.^[17] yatan hastaların yaklaşık %15'inin <135 mEq/L, %3-4'ünün <130 mEq/L ve %1-2'sinin <125 mEq/L serum sodyum konsantrasyonuna sahip olduğunu bildirmişlerdir. Nair ve ark.nın^[18] 2016 yılında yapmış oldukları çalışmada palyatif bakım hastalarında hiponatremi prevalansı %28.8 olup, bunların %52.7'sinin hafif hiponatremi (130-135 mEq/L), %29.2'sinin orta hiponatremi (125-129 mEq/L), %19.1'inin ciddi hiponatremi (≤125 mEq/L) olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda ise hafif, orta ve ciddi hiponatremi oranları sırasıyla %2.3, %13.7 ve %84 oranında gözlemlendi.

Tablo 2. Serum sodyum dağılımına göre volüm durumu

	Serum sodyum değeri (mEq/L)		Volüm durumu		
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
130-135 mEq/L (Hafif hiponatremi)	2	2.3	Övolemik	1	50
			Hipovolemik	1	50
125-129 mEq/L (Orta hiponatremi)	12	13.7	Hipervolemik	4	33
			Övolemik	7	59
			Hipovolemik	1	8
<125 mEq/L (Ciddi hiponatremi)	73	84	Hipervolemik	19	26
			Övolemik	37	51
			Hipovolemik	17	23

Hiponatremi nedeninin değerlendirilmesinde hacim durumu çok önemlidir ve en sık olarak övolemik hiponatremi görülür.^[19,20] Yawar ve ark.^[19] tarafından yapılmış olan bir çalışmada, hastaların %58.6'sı övolemik, %33.2'si hipovolemik, %8.6'sı ise hipervolemik idi. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastaların büyük çoğunluğunun övolemik (%52), %22'sinin hipovolemik ve %26'sının da hipervolemik olduğu görüldü.

Hiponatremi gelişmesine neden olan klinik durumun kendisine ait riskler bir yana, hiponatremi kendi başına morbidite ve mortaliteyi olumsuz etkilemektedir. Hiponatremik hastalarda hastane içi mortalitenin artmasının yanı sıra yatış süresinin uzadığı ve morbiditenin arttığı bilinmektedir.^[21] Hasta sağlığı açısından önemli olmasının yanı sıra, hastanede yatış sürelerini uzatmasının getirdiği ekonomik yük bakımından da doğru tanı ve tedavisi çok önemli bir klinik tablodur. Amin ve ark.^[22] tarafından, hiponatreminin hastanede yatış süresinde %10.9 artış, toplam hastane maliyetlerinde %8.2 artış ve taburculuk sonrası 30 gün içinde hastaneye yeniden başvuruda %15 artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Callahan ve ark.,^[23] hiponatremi varlığında yatış süresinde anlamlı uzama (orta-ciddi hiponatremi: 8 gün, hafif-orta hiponatremi: 7 gün, normonatremi: 5 gün) ve maliyette artış (orta-ciddi hiponatremi: 16.606\$, hafif-orta hiponatremi: 14.266\$, normonatremi: 13.066\$) görüldüğünü öne sürmüştür. Wald ve ark.^[24] çalışmalarında, hiponatremi ile başvuran hastalarda hastane kalış süresinin %14 arttığını tespit etmişlerdir. Deitelzweig ve ark.^[25] tarafından 36048 bireyin dahil edildiği çalışmada, hiponatremi grubunda kontrol grubuna kıyasla hastanede kalış süresinde %7.6, hastane maliyetinde ise %8.9 artış gözlenmiştir. Hennrikus ve ark.^[26] 2015 yılında yayınlanan çalışmalarında normonatremik hastalarla karşılaştırıldığında, hiponatremi ile başvuranların yaş ortalamalarının 6.7 yıl daha yüksek, hastanede kalış sürelerinin 1.3 gün daha uzun ve hastane maliyetlerinin 2.200\$ daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda ortalama hastanede yatış süresi hafif hiponatremide 3 gün, orta hiponatremide 6 gün, ciddi hiponatremide ise 7 gün idi.

Hiponatremi nedenlerinden biri de ilaç kullanımıdır. Hastanede yatan hastalarda ilaç kaynaklı hiponatreminin en yaygın nedenlerden biri tiazid diüretikleri kullanımıdır.^[27] Byatt ve ark.^[28] tiazid diüretikleri reçete edilen hastaların

%3.4'ünde, Clayton ve ark.^[29] %13.7'sinde, Leung ve ark.^[30] ise %30'unda tiazid ilişkili hiponatreminin görüldüğünü bildirmişlerdir. 2017 yılında Burst ve ark.^[31] tarafından yapılan gözlemsel çok merkezli uluslararası bir çalışmada 477 tiazid ilişkili hiponatremi hastasının 165'i (%35) hafif, 148'i (%31) orta, 164'ü (%34) ciddi hiponatremi olgusu olarak sınıflandırılmıştır. Çalışmamızdaki hiponatremi olgularının %27.5'inden (n=24) ilaçlar sorumlu olup tiazid ve benzeri diüretikler (%91.6) ile (n=22) listenin başında yer alıyordu. Tiazid ilişkili hiponatremi hastalarının %86.3'ü (n=19) ise ciddi hiponatremi grubunda idi.

Son zamanlarda yayınlanan klinik uygulama kılavuzları, hipotiroidinin, nadir ancak olası hiponatremi nedeni olduğunu belirtmektedir.^[32,33] Hipotiroidi hastaları prerenal ve renal mekanizmalara bağlı olarak suyun tutulmasına ve artmış vasopressin konsantrasyonlarına eğilim gösterirler.^[34,35] Ayrıca, düşük kardiyak output ve artmış periferik vasküler direnç, hipotiroidi hastalarında renal perfüzyonun azalmasına ve dolayısıyla eGFR düşüklüğüne katkıda bulunabilir.^[36] 2006 yılında Warner ve ark.^[37] tarafından yapılan çalışmada, TSH'daki her 10 mU/L yükselme için serum sodyum konsantrasyonunda 0.14 mmol/L'lik azalma görüldüğü ve yalnızca şiddetli aşikar hipotiroidi olgularının önemli hiponatremi ile sonuçlandığı öne sürülmüştür. Hiponatremi gelişiminin, kardiyak output ve eGFR'deki azalmadan kaynaklanan miksödem ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir.^[38] Wolf ve ark.^[39] çalışmasında ise hipotiroidi şiddetinden bağımsız olarak TSH ve serum sodyum düzeyleri arasında çok zayıf fakat anlamlı bir pozitif ilişki görüldüğü bildirilmiştir. Çalışmamızda ise TSH ile serum sodyum değerleri arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

Hiponatremi tedavisinde asemptomatik olgularda sadece sıvı kısıtlaması (0.8 L/gün) yeterli olurken hafif-orta semptomatik olgularda %0.9'luk izotonik salin, ciddi veya orta-ciddi semptomları olan veya akut gelişmiş hiponatremilerde ise %3'lük hipertonic salin genellikle ilk tercih olmaktadır. Son yıllarda hiponatremide salin infüzyon tedavisine alternatif olarak övolemik ve hipervolemik hiponatremide arginin vasopressin (AVP) reseptör antagonistleri kullanılmaya başlanmıştır. Vaptan grubu ilaçlar oral ya da parenteral yoldan kullanılabilen, peptid yapıda olmayan antidiüretik hormon (ADH)-reseptör antagonistleridir.^[40]

FDA tarafından onaylanmış olan tolvaptan kullanımı endikasyonları; orta derecede semptomlu olan ve belirgin hiponatremisi (<125 mmol/L) bulunan veya semptomsuz/hafif semptomlu olup daha hafif hiponatremisi olan, bununla beraber sıvı kısıtlamasına yanıt vermemiş olan hiper-volemik ve övolemik hiponatremi tedavisidir.^[41] Çalışmamızda serum sodyum düzeyi ortalaması 115 ± 4 mEq/L (106-124) olan 53 hastada %3'lük hipertonic salin, 122 ± 4 mEq/L (111-131) ortalama serum sodyum düzeyine sahip 34 hastada ise %0.9'lük izotonik salin kullanıldı. Serum sodyum düzeyi 113 ± 8 mEq/L (106-125) olan altı hastanın tedavisine ise tolvaptan dahil edildi. 2015 yılında Greenberg ve ark.nın^[20] 3087 hastayı değerlendirdikleri bir çalışmada hastaların %15'ine izotonik salin, %2'sine hipertonic salin ve %5'ine tolvaptan tedavisi uygulanmıştır.

Hiponatremi, hastanede yatış süresi ve maliyet artışının ve taburculuğu takiben 30 gün içinde yeni başvurunun bağımsız bir belirteçidir. Bu nedenle sağlık harcamalarının azaltılmasında hastaneye yatışı olan hiponatremik hasta nüfusu potansiyel bir hedefi temsil eder. Serum sodyumunun dikkatle izlenmesi, aşırı sıvı alımı riski hakkında danışmanlık yapılması ve mümkün olan en düşük dozajın kullanılması ile ilaca bağlı hiponatremi riskinin azaltılması mümkündür.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med* 2006;119:30-5.
2. Beukhof CM, Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Novel risk factors for hospital-acquired hyponatraemia: a matched case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:367-72.
3. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Epidemiology of hyponatremia. *Semin Nephrol* 2009;29:227-38.
4. Nair S, Mary TR, Tarey SD, Daniel SP, Austine J. Prevalence of Hyponatremia in Palliative Care Patients. *Indian J Palliat Care* 2016;22:33-7.
5. Akman S, Gür Güven A. Hiponatremi: klinik değerlendirme ve tedavi. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2001;10:68-72.
6. Wald R, Jaber BL, Price LL, Upadhyay A, Madias NE. Impact of hospital-associated hyponatremia on selected outcomes. *Arch Intern Med* 2010;170:294-302.
7. Assadi F. Hyponatremia: a problem-solving approach to clinical cases. *J Nephrol* 2012;25:473-80.
8. Williams DM, Gallagher M, Handley J, Stephens JW. The clinical management of hyponatraemia. *Postgrad Med J* 2016;92:407-11.
9. Wierzbicki AS, Ball SG, Singh NK. Profound hyponatraemia following an idiosyncratic reaction to diuretics. *Int J Clin Pract* 1998;52:278-9.
10. Fadel S, Karmali R, Cogan E. Safety of furosemide administration in an elderly woman recovered from thiazide-induced hyponatremia. *Eur J Intern Med* 2009;20:30-4.
11. Chow KM, Kwan BC, Szeto CC. Clinical studies of thiazide-induced hyponatremia. *J Natl Med Assoc* 2004;96:1305-8.
12. Sonnenblick M, Friedlander Y, Rosin AJ. Diuretic-induced severe hyponatremia. Review and analysis of 129 reported patients. *Chest* 1993;103:601-6.
13. Spasovski G, Vanholder R, Alolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Hyponatraemia diagnosis and treatment clinical practice guidelines. *Nefrologia* 2017;37:370-80.
14. Yıldız G, Kayataş M, Candan F. Hiponatremi; güncel tanı ve tedavisi. *Türk Neph Dial Transpl* 2011;20:115-31.
15. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Epidemiology of hyponatremia. *Semin Nephrol* 2009;29:227-38.
16. Hannon MJ, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: prevalence, causes and consequences. *Eur J Endocrinol* 2010;162:5-12.
17. Asadollahi K, Beeching N, Gill G. Hyponatraemia as a risk factor for hospital mortality. *QJM* 2006;99:877-80.
18. Nair S, Mary TR, Tarey SD, Daniel SP, Austine J. Prevalence of Hyponatremia in Palliative Care Patients. *Indian J Palliat Care* 2016;22:33-7.
19. Yawar A, Jabbar A, Haque NU, Zuberi LM, Islam N, Akhtar J. Hyponatraemia: etiology, management and outcome. *J Coll Physicians Surg Pak* 2008;18:467-71.
20. Greenberg A, Verbalis JG, Amin AN, Burst VR, Chiodo JA, Chiong JR, et al. Current treatment practice and outcomes. Report of the hyponatremia registry. *Kidney Int* 2015;88:167-77.
21. Chawla A, Sterns RH, Nigwekar SU, Cappuccio JD. Mortality and serum sodium: do patients die from or with hyponatremia? *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:960-5.
22. Amin A, Deitelzweig S, Christian R, Friend K, Lin J, Belk K, et al. Evaluation of incremental healthcare resource burden and readmission rates associated with hospitalized hyponatremic patients in the US. *J Hosp Med* 2012;7:634-9.

23. Callahan MA, Do HT, Caplan DW, Yoon-Flannery K. Economic impact of hyponatremia in hospitalized patients: a retrospective cohort study. *Postgrad Med* 2009;121:186-91.
24. Wald R, Jaber BL, Price LL, Upadhyay A, Madias NE. Impact of hospital-associated hyponatremia on selected outcomes. *Arch Intern Med* 2010;170:294-302.
25. Deitelzweig S, Amin A, Christian R, Friend K, Lin J, Lowe TJ. Health care utilization, costs, and readmission rates associated with hyponatremia. *Hosp Pract (1995)* 2013;41:89-95.
26. Hennrikus E, Ou G, Kinney B, Lehman E, Grunfeld R, Wieler J, et al. Prevalence, Timing, Causes, and Outcomes of Hyponatremia in Hospitalized Orthopaedic Surgery Patients. *J Bone Joint Surg Am* 2015;97:1824-32.
27. Clayton JA, LeJeune IR, Hall IP. Severe hyponatraemia in medical in-patients: aetiology, assessment and outcome. *QJM* 2006;99:505-11.
28. Byatt CM, Millard PH, Levin GE. Diuretics and electrolyte disturbances in 1000 consecutive geriatric admissions. *J R Soc Med* 1990;83:704-8.
29. Clayton JA, Rodgers S, Blakey J, Avery A, Hall IP. Thiazide diuretic prescription and electrolyte abnormalities in primary care. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:87-95.
30. Leung AA, Wright A, Pazo V, Karson A, Bates DW. Risk of thiazide-induced hyponatremia in patients with hypertension. *Am J Med* 2011;124:1064-72.
31. Burst V, Grundmann F, Kubacki T, Greenberg A, Becker I, Rudolf D, et al. Thiazide-Associated Hyponatremia, Report of the Hyponatremia Registry: An Observational Multicenter International Study. *Am J Nephrol* 2017;45:420-30.
32. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med* 2013;126:1-42.
33. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol* 2014;170:1-47.
34. Hanna FW, Scanlon MF. Hyponatraemia, hypothyroidism, and role of arginine-vasopressin. *Lancet* 1997;350:755-6.
35. Liamis G, Filippatos TD, Lontos A, Elisaf MS. Management of endocrine disease: Hypothyroidism-associated hyponatremia: mechanisms, implications and treatment. *Eur J Endocrinol* 2017;176:15-20.
36. Montenegro J, González O, Saracho R, Aguirre R, González O, Martínez I. Changes in renal function in primary hypothyroidism. *Am J Kidney Dis* 1996;27:195-8.
37. Warner MH, Holding S, Kilpatrick ES. The effect of newly diagnosed hypothyroidism on serum sodium concentrations: a retrospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:598-9.
38. Curtis RH. Hyponatremia in primary myxedema. *Ann Intern Med* 1956;44:376-85.
39. Wolf P, Beiglböck H, Smaijs S, Wrba T, Rasoul-Rockenschaub S, Marculescu R, et al. Hypothyroidism and Hyponatremia: Rather Coincidence Than Causality. *Thyroid* 2017;27:611-5.
40. Bakar B, Tekkök İH. Nöroşirürji'de hiponatremi ve vaptanlar. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 2011;21:251-6.
41. Nemerovski C, Hutchinson DJ. Treatment of hypervolemic or euvolemic hyponatremia associated with heart failure, cirrhosis, or the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone with tolvaptan: a clinical review. *Clin Ther* 2010;32:1015-32.